AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT BASEL
Vorsteher: Professor H. E. KAESER
Arbeit unter Leitung von PD R. WÜTHRICH

Untersuchungen über die saisonale Inzidenz bei Multipler Sklerose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Hans-Jakob Rudin

von Basel

1967

ZÜRICH 1968
ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI AG, ZÜRICH

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546022_0056

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT BASEL
Vorsteher: Professor H. E. KAESER
Arbeit unter Leitung von PD R. WÜTHRICH

Untersuchungen über die saisonale Inzidenz bei Multipler Sklerose

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der gesamten Heilkunde
der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

vorgelegt von

Hans-Jakob Rudin

von Basel

ZÜRICH 1968
ART. INSTITUT ORELL FÜSSLI AG, ZÜRICH

Von der Medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag
von Prof. Dr. *H. E. Kaeser*

Tag der Promotion: 21. Dezember 1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Erschienen im Schweizer Archiv für Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie
Band *102*, 1, 133–143 (1968)

Untersuchungen über die saisonale Inzidenz bei Multipler Sklerose

3. Mitteilung: Vergleich der saisonalen Inzidenz in vier schweizerischen Regionen

Von HANS-JAKOB RUDIN

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT BASEL
Vorsteher: Professor H. E. KAESER
Arbeit unter Leitung von PD R. WÜTHRICH

Einleitung

Die Untersuchung der saisonalen Verteilung im Auftreten von Schüben der Multiplen Sklerose (MS) in der Nordwestschweiz hat zum Nachweis eines statistisch signifikanten eingipfligen Jahresrhythmus mit Maximum im Frühjahr und Minimum im Herbst geführt [3, 5]. Ein Vergleich dieser Kurve mit der Literatur entnommenen Daten aus andern Ländern legt die Vermutung nahe, daß die saisonale Variabilität im Auftreten von MS-Schüben auch geomedizinischen Variationen unterliege.

In der vorliegenden Arbeit wurde nun der Versuch unternommen, für das Gebiet der Schweiz die Größe und Bedeutung solcher regionaler Verschiedenheiten zu erfassen. Die Schweiz eignet sich als Untersuchungsfeld für geomedizinische Fragestellungen im Zusammenhang mit MS besonders gut. Nicht nur ist aus früheren Enqueten die geographische Verteilung im Vorkommen der Erkrankung recht gut bekannt [2]; es sind auch die für eine zuverlässige Bewertung so wesentlichen allgemeinen Voraussetzungen einer homogenen ärztlichen Erfassung der Krankheitsfälle weitgehend erfüllt. Die Schweiz liegt zudem in der kritischen Zone des bekannten Nordsüdabfalles der MS-Häufigkeit, so daß vergleichende regionale Untersuchungen auch im Hinblick auf dieses ungeklärte geomedizinische Phänomen Bedeutung gewinnen.

Die Klinikdirektoren Professor *Baumgartner* (Zürich), Professor *Jéquier* (Lausanne) und Professor *Mumenthaler* (Bern) stellten uns freundlicherweise die Krankengeschichten zur Verfügung, wofür auch an dieser Stelle herzlich gedankt sei.

Methoden und Gewinnung der Daten

In vier schweizerischen neurologischen Universitätskliniken – Basel, Bern, Lausanne, Zürich – wurde das MS-Krankengut anhand der Krankengeschichten gesichtet, wobei in Basel auf die frühere analoge Zusammenstellung zurückgegriffen werden konnte. Aus Tabelle 1 geht hervor, wie viele Fälle an jedem Orte erfaßt werden konnten und welche die für die Untersuchung verwendbaren Fallzahlen waren. Aus technisch-administrativen Gründen konnten in Bern und Zürich nur je fünf Jahrgänge berücksichtigt werden, in Basel und Lausanne je 14. Dies hatte zur Folge, daß namentlich der Anteil der datenmäßig festlegbaren Erstschübe von Ort zu Ort wesentlich differiert, ganz abgesehen von der unterschiedlichen Größe des Gesamtkrankengutes. Daß letzteres in Lausanne kleiner ist, darf nicht auf ein kleineres Einzugsgebiet bezogen werden, sondern entspricht der bereits erwähnten Nordsüdverteilung der Erkrankungshäufigkeit.

Tabelle 1

	MS-Krankengeschichten	MS-Krankengeschichten mit verwertbaren Schubdaten	Alle Schübe	Erstschübe	Retrobulbär-Neuritis
Basel	528	376	697	252	101
Bern	300	250	416	86	83
Lausanne	158	121	211	60	28
Zürich	351	290	480	115	112

Das Einzugsgebiet der vier Universitätskliniken ist wohl verschieden groß, aber doch so scharf abgesetzt, daß mit der Erfassung regionaler Unterschiede gerechnet werden kann.

Die in den vier Universitätskliniken registrierten MS-Fälle dürften nahezu einen Drittel aller in der Schweiz vorkommenden Erkrankungsfälle umfassen.

Die aus der Krankengeschichte datenmäßig festlegbaren Krankheitsschübe wurden nach mehreren Gesichtspunkten unterteilt. Die Abtrennung der Erstschübe bedarf dabei keiner weitern Erklärung. Wie schon in der Untersuchung über die saisonale MS-Inzidenz in der Nordwestschweiz (Basel) wurde aus dem Gesamtkollektiv der Schübe eine Kerngruppe herausgegriffen, bei welcher alle nicht ganz sicheren Datierungen weggelassen wurden. Die Fälle dieser Gruppe gehören ausschließlich der Klasse der klinisch sicheren oder sehr wahrscheinlichen MS-Fälle an.

Die Gruppe der Schübe mit einer Retrobulbärneuritis als Leitsymptom umfaßt keine Fälle, bei denen die Retrobulbärneuritis als isolierte, ätiologisch nicht geklärte Erkrankung vorlag.

Die kurvenmäßige Darstellung der jahreszeitlichen Inzidenz wurde mittels des sogenannten «fließenden Zweimonatsmittels» vorgenommen und als Prozentindex aufgetragen. Die statistische Signifikanzberechnung erfolgte für die dieser Prüfung zugänglichen, eingipfligen Jahreskurven nach der Methode von *David* und *Newell* [1].

Ergebnisse

Hinsichtlich der jeweiligen *Gesamtzahl der Schübe*, der Kerngruppe der besonders gut gesicherten Schübe und der Schübe unter Ausschluß der Erstschübe (Abb. 1–4, Kurven a, b, d) findet sich für alle vier Regionen insofern eine weitgehende Übereinstimmung des jahreszeitlichen Kurvenverlaufes, als eine Eingipfligkeit mit einem Sommer-Herbst-Minimum vorliegt. Die eingipfligen Jahreskurven für die Gesamtzahl der Schübe in jeder einzelnen Region können statistisch gesichert werden mit Ausnahme von Lausanne, das eine zu kleine Gesamtzahl von Schüben aufweist. (Basel: $p \leq 0{,}01$; Bern: $p \geq 0{,}01$; Lausanne: $p \geq 0{,}05$; Zürich: $p \leq 0{,}05$ – Summenkurve aller Schübe für die vier Regionen: $p \ll 0{,}01$.)

Für jede Region einzeln gesehen, stehen die drei genannten Kurven auch hinsichtlich des genauen Zeitpunktes der Minima und Maxima in guter Übereinstimmung. Beim Vergleich der einzelnen Regionen untereinander aber lassen sich doch gewisse zeitliche Verschiebungen nachweisen: So ergibt sich aus der Gegenüberstellung der Abb. 5, Kurven a–d, daß in der Region Bern das Maximum der Schubinzidenz um 1 bis 2 Monate vorverlagert ist gegenüber Basel und Lausanne und daß in Bern auch früher das Sommer-Herbst-Minimum eintritt. Zürich findet sich in bezug auf diese Betrachtungskriterien zwischen Bern und den sich stärker gleichenden Kurvenverläufen von Basel und Lausanne.

Eine gesonderte Betrachtung verdienen die Kurvenverläufe, welche die Inzidenz der Erstschübe und der Retrobulbärneuritiden darstellen.

Für die *Erstschübe* von Bern und Zürich sind hier – im Gegensatz zu Basel – zweigipflige Inzidenzkurven zu beobachten, die jedoch eine deutliche Verschiedenheit der Lage von Maxima und Minima aufweisen. Die Sicherheit der Aussage ist natürlich hier durch die kleinere Fallzahl beeinträchtigt. Der ganz unregelmäßige, ein Herbst-Winter-Tief nur noch andeutungsweise erkennen lassende Kurvenverlauf von Lausanne muß wohl aus dem gleichen Grunde von der vergleichenden Beurteilung ausgeschlossen werden.

Methoden und Gewinnung der Daten

In vier schweizerischen neurologischen Universitätskliniken – Basel, Bern, Lausanne, Zürich – wurde das MS-Krankengut anhand der Krankengeschichten gesichtet, wobei in Basel auf die frühere analoge Zusammenstellung zurückgegriffen werden konnte. Aus Tabelle 1 geht hervor, wie viele Fälle an jedem Orte erfaßt werden konnten und welche die für die Untersuchung verwendbaren Fallzahlen waren. Aus technisch-administrativen Gründen konnten in Bern und Zürich nur je fünf Jahrgänge berücksichtigt werden, in Basel und Lausanne je 14. Dies hatte zur Folge, daß namentlich der Anteil der datenmäßig festlegbaren Erstschübe von Ort zu Ort wesentlich differiert, ganz abgesehen von der unterschiedlichen Größe des Gesamtkrankengutes. Daß letzteres in Lausanne kleiner ist, darf nicht auf ein kleineres Einzugsgebiet bezogen werden, sondern entspricht der bereits erwähnten Nordsüdverteilung der Erkrankungshäufigkeit.

Tabelle 1

	MS-Krankengeschichten	MS-Krankengeschichten mit verwertbaren Schubdaten	Alle Schübe	Erstschübe	Retrobulbär-Neuritis
Basel	528	376	697	252	101
Bern	300	250	416	86	83
Lausanne	158	121	211	60	28
Zürich	351	290	480	115	112

Das Einzugsgebiet der vier Universitätskliniken ist wohl verschieden groß, aber doch so scharf abgesetzt, daß mit der Erfassung regionaler Unterschiede gerechnet werden kann.

Die in den vier Universitätskliniken registrierten MS-Fälle dürften nahezu einen Drittel aller in der Schweiz vorkommenden Erkrankungsfälle umfassen.

Die aus der Krankengeschichte datenmäßig festlegbaren Krankheitsschübe wurden nach mehreren Gesichtspunkten unterteilt. Die Abtrennung der Erstschübe bedarf dabei keiner weitern Erklärung. Wie schon in der Untersuchung über die saisonale MS-Inzidenz in der Nordwestschweiz (Basel) wurde aus dem Gesamtkollektiv der Schübe eine Kerngruppe herausgegriffen, bei welcher alle nicht ganz sicheren Datierungen weggelassen wurden. Die Fälle dieser Gruppe gehören ausschließlich der Klasse der klinisch sicheren oder sehr wahrscheinlichen MS-Fälle an.

Die Gruppe der Schübe mit einer Retrobulbärneuritis als Leitsymptom umfaßt keine Fälle, bei denen die Retrobulbärneuritis als isolierte, ätiologisch nicht geklärte Erkrankung vorlag.

Die kurvenmäßige Darstellung der jahreszeitlichen Inzidenz wurde mittels des sogenannten «fließenden Zweimonatsmittels» vorgenommen und als Prozentindex aufgetragen. Die statistische Signifikanzberechnung erfolgte für die dieser Prüfung zugänglichen, eingipfligen Jahreskurven nach der Methode von *David* und *Newell* [1].

Ergebnisse

Hinsichtlich der jeweiligen *Gesamtzahl der Schübe*, der Kerngruppe der besonders gut gesicherten Schübe und der Schübe unter Ausschluß der Erstschübe (Abb. 1–4, Kurven a, b, d) findet sich für alle vier Regionen insofern eine weitgehende Übereinstimmung des jahreszeitlichen Kurvenverlaufes, als eine Eingipfligkeit mit einem Sommer-Herbst-Minimum vorliegt. Die eingipfligen Jahreskurven für die Gesamtzahl der Schübe in jeder einzelnen Region können statistisch gesichert werden mit Ausnahme von Lausanne, das eine zu kleine Gesamtzahl von Schüben aufweist. (Basel: $p \leq 0{,}01$; Bern: $p \geq 0{,}01$; Lausanne: $p \geq 0{,}05$; Zürich: $p \leq 0{,}05$ – Summenkurve aller Schübe für die vier Regionen: $p < 0{,}01$.)

Für jede Region einzeln gesehen, stehen die drei genannten Kurven auch hinsichtlich des genauen Zeitpunktes der Minima und Maxima in guter Übereinstimmung. Beim Vergleich der einzelnen Regionen untereinander aber lassen sich doch gewisse zeitliche Verschiebungen nachweisen: So ergibt sich aus der Gegenüberstellung der Abb. 5, Kurven a–d, daß in der Region Bern das Maximum der Schubinzidenz um 1 bis 2 Monate vorverlagert ist gegenüber Basel und Lausanne und daß in Bern auch früher das Sommer-Herbst-Minimum eintritt. Zürich findet sich in bezug auf diese Betrachtungskriterien zwischen Bern und den sich stärker gleichenden Kurvenverläufen von Basel und Lausanne.

Eine gesonderte Betrachtung verdienen die Kurvenverläufe, welche die Inzidenz der Erstschübe und der Retrobulbärneuritiden darstellen.

Für die *Erstschübe* von Bern und Zürich sind hier – im Gegensatz zu Basel – zweigipflige Inzidenzkurven zu beobachten, die jedoch eine deutliche Verschiedenheit der Lage von Maxima und Minima aufweisen. Die Sicherheit der Aussage ist natürlich hier durch die kleinere Fallzahl beeinträchtigt. Der ganz unregelmäßige, ein Herbst-Winter-Tief nur noch andeutungsweise erkennen lassende Kurvenverlauf von Lausanne muß wohl aus dem gleichen Grunde von der vergleichenden Beurteilung ausgeschlossen werden.

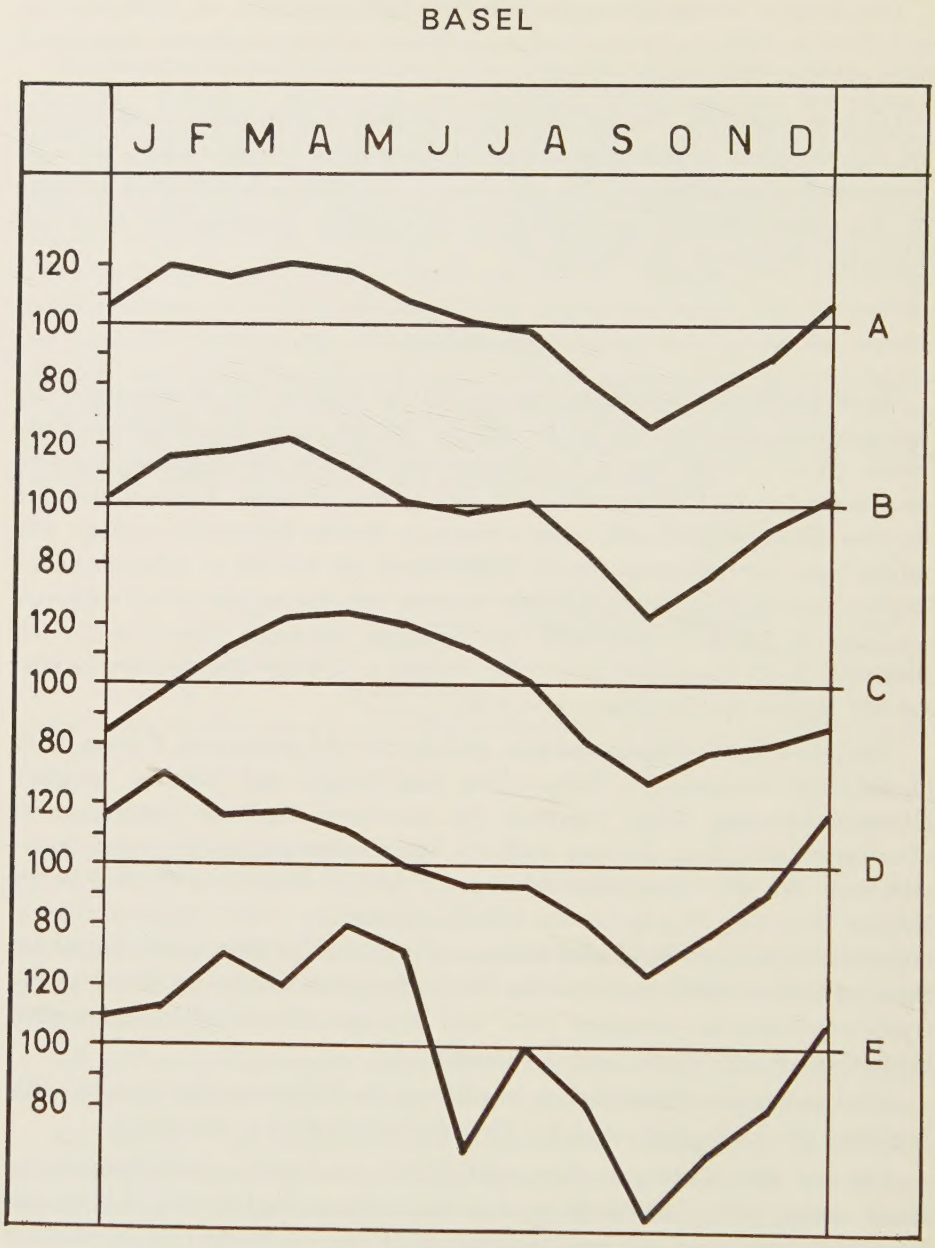

Abb. 1

Eine statistische Sicherung der Differenzen bei den mehrgipfligen Kurven wurde nicht versucht.

BERN

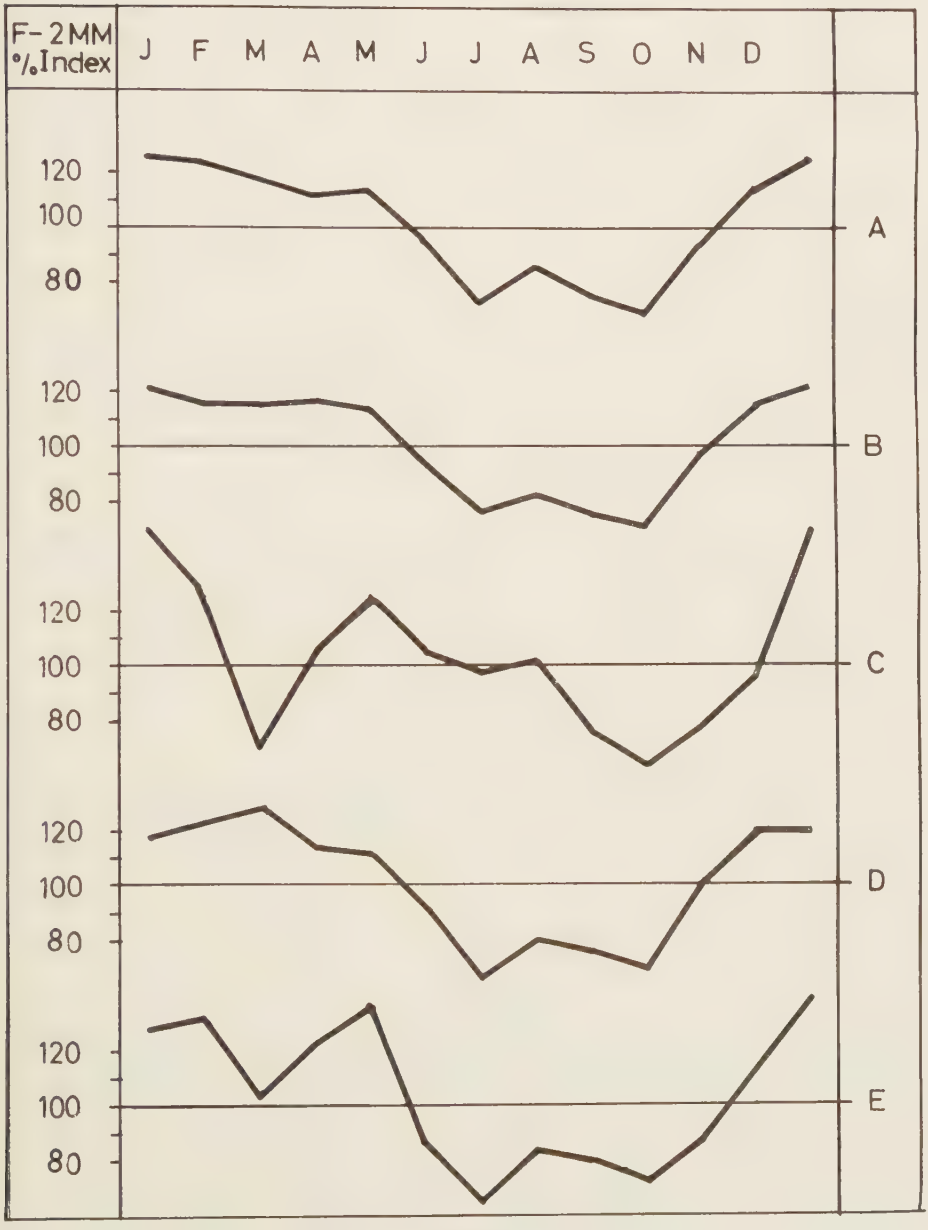

Abb. 2

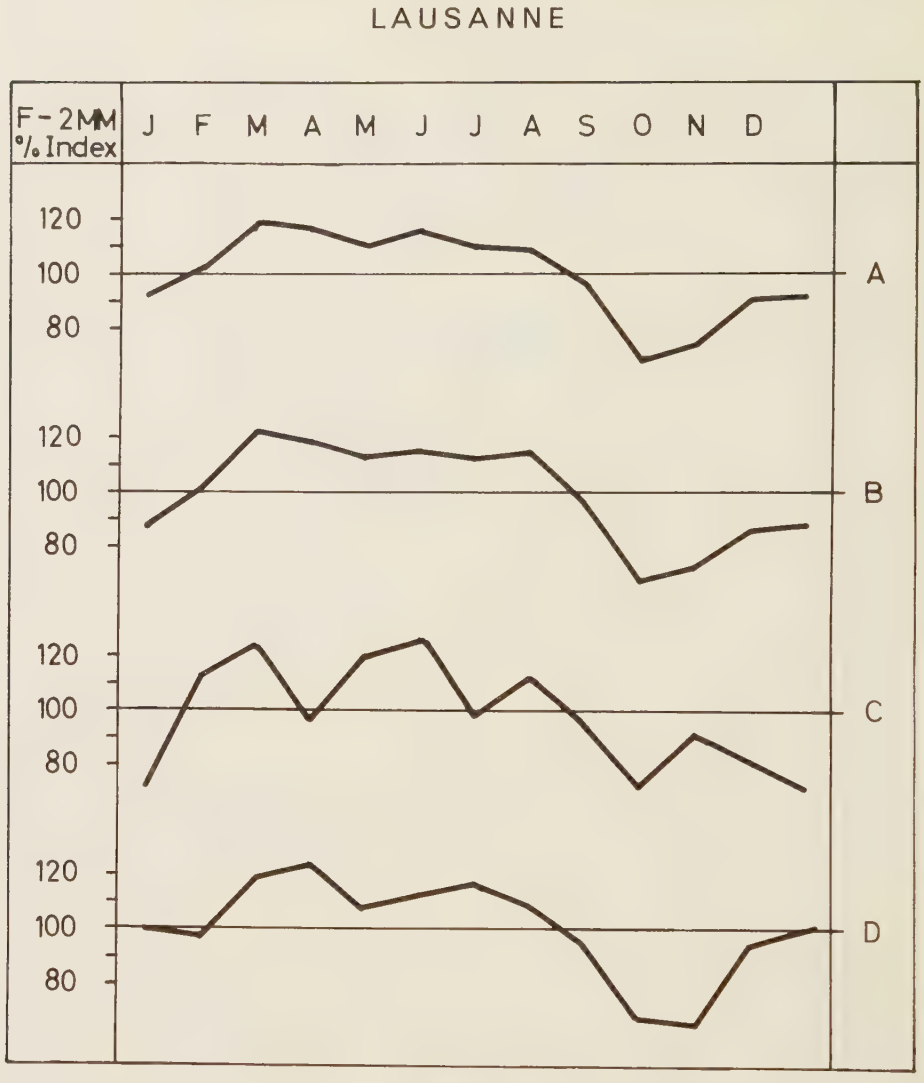

Abb. 3

Abb. 1–4. Jahreszeitlicher Gang der MS-Schubinzidenz in den Regionen Basel, Bern, Lausanne und Zürich, dargestellt als %-Index, fließendes Zweimonatsmittel. A: Total der MS-Schübe. B: Kerngruppe besonders gut gesicherter MS-Schübe. C: Erstschübe (inkl. Retrobulbärneuritis als Erstsymptom). D: Spätere Schübe (Exazerbationen, inkl. Retrobulbärneuritiden als Schubsymptom im Verlaufe einer bekannten MS). E: Alle Retrobulbärneuritiden (Erst- oder Folgeschub).

1. A:N = 697	1. B:N = 507	1. C:N = 252	1. D:N = 445	1. E:N = 101
2. A:N = 416	2. B:N = 397	2. C:N = 86	2. D:N = 330	2. E:N = 83
3. A:N = 211	3. B:N = 202	3. C:N = 60	3. D:N = 151	(3. E:N = 28)
4. A:N = 480	4. B:N = 380	4. C:N = 115	4. D:N = 365	4. E:N = 112

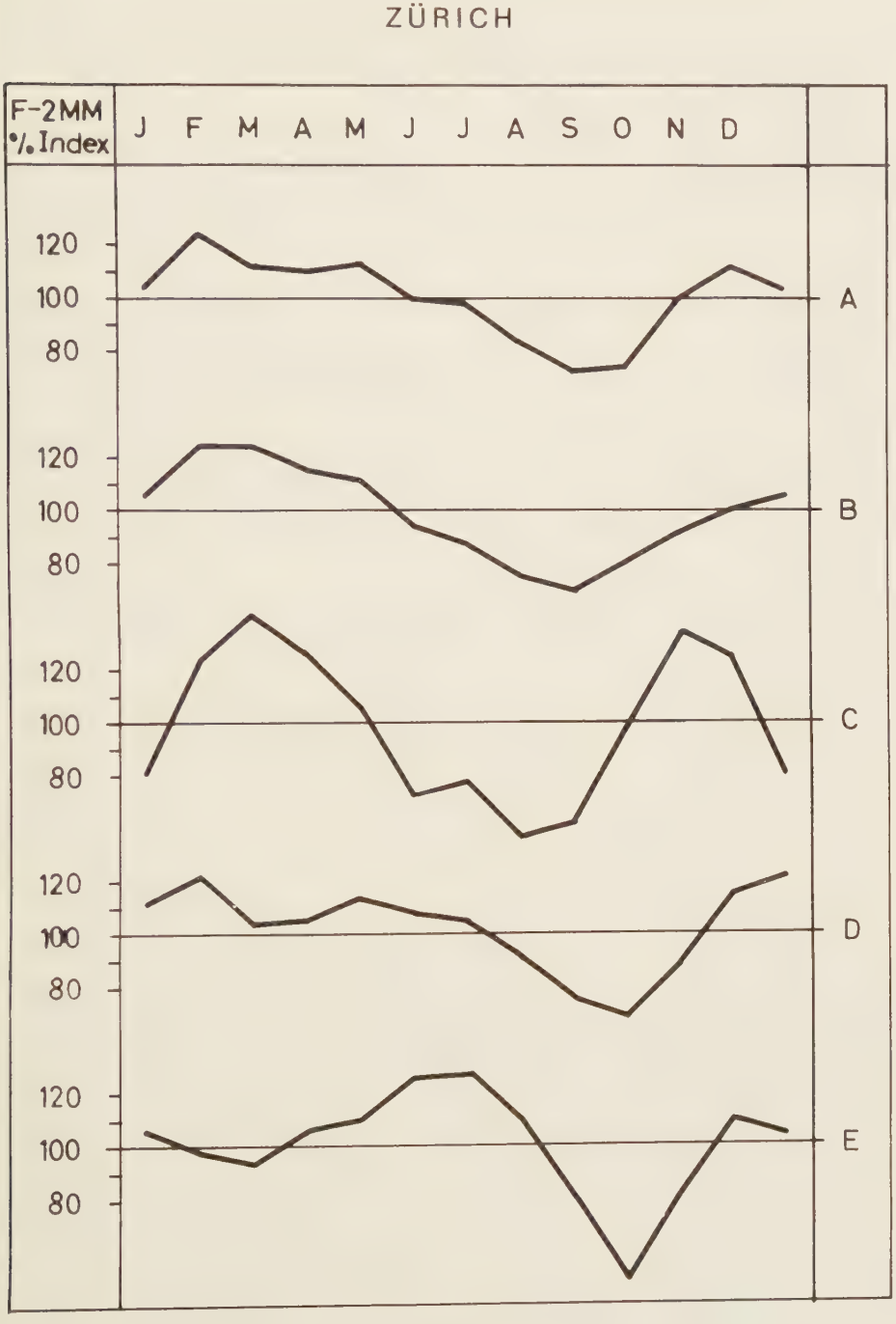

Abb. 4

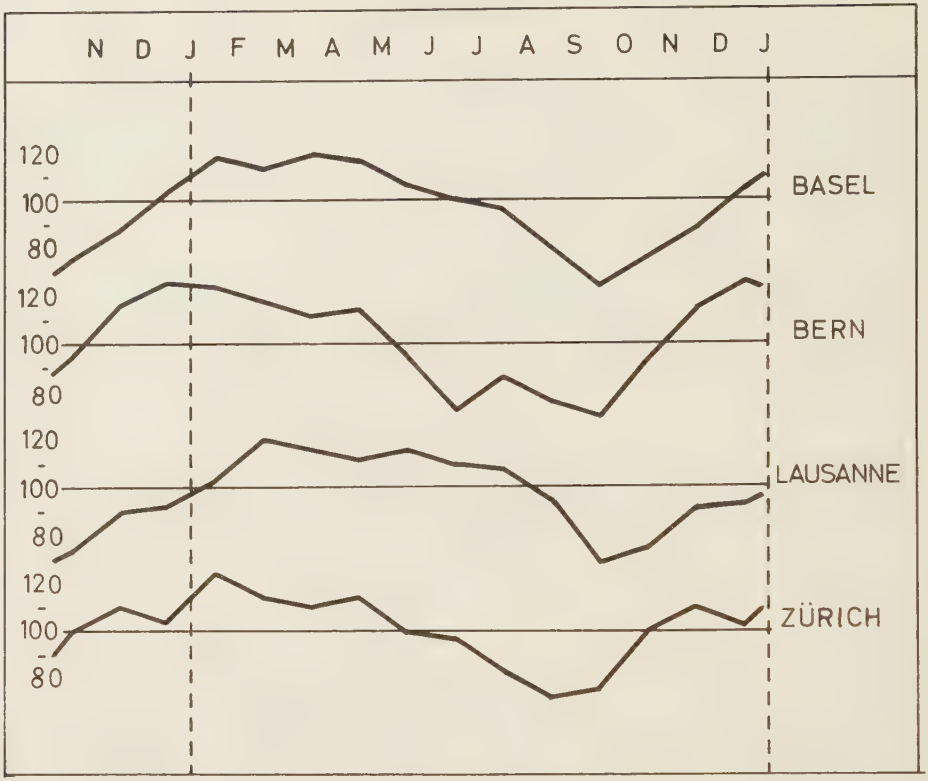

Abb. 5. Vergleich der jahreszeitlichen Verteilung der Gesamtzahl der MS-Schübe in den vier Regionen.

Die *Retrobulbärneuritiden* sind für die einzelnen Regionen ebenfalls nur mit relativ kleinen Zahlen vertreten, für Lausanne nur mit 26 Fällen. So können die Kurven nur mit Vorsicht dahingehend interpretiert werden, daß sie ein deutlicheres Spätsommer-Herbst-Minimum zeigen, das sich mit dem Tiefpunkt der übrigen eingipfligen Kurven für größere Zahlen von MS-Schüben deckt. Lediglich in der Zürcher Kurve für Retrobulbärneuritiden ist eine Zweigipfligkeit angedeutet, die aber fast invers zur zweigipfligen Kurve der Erstschübe verläuft.

Der Versuch, eine *Summenkurve* für alle vier Regionen aufzustellen, ist in Abb. 6 dargestellt. Wie aus der Analyse der Einzelkurven zu erwarten war, ist sowohl für die Gesamtheit der Schübe wie für die Erstschübe und die Retrobulbärneuritiden ein Spätsommer-Herbst-Minimum im Kurvenverlauf abzulesen. Die zweiten Gipfel einzelner Kurven manifestieren sich in den

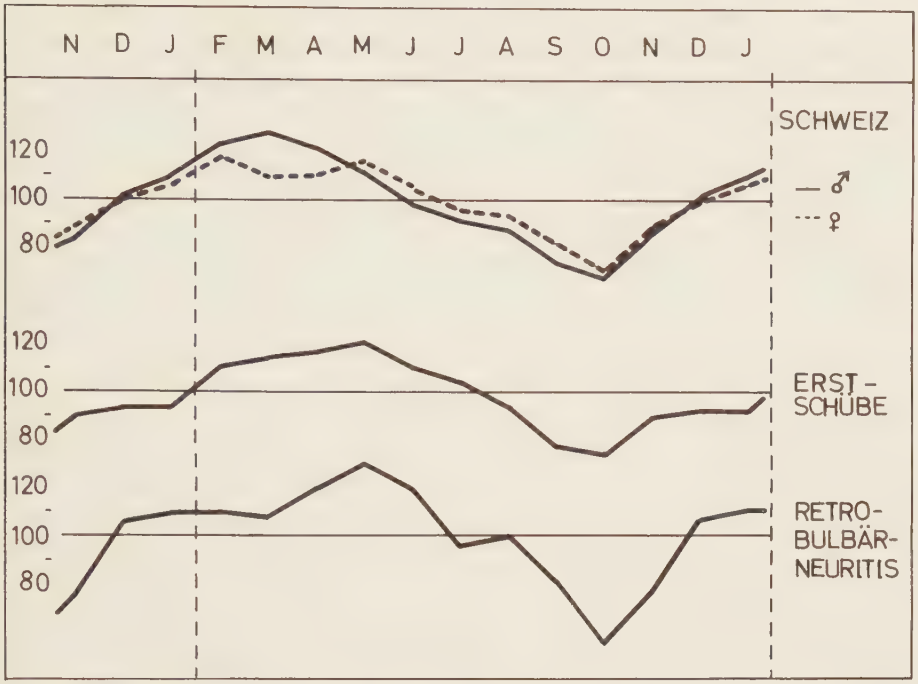

Abb. 6. Summenkurven für alle vier untersuchten Regionen mit Auftrennung der Gesamtzahl der Schübe nach dem Geschlecht.

Summenkurven nicht mehr. Bei einer Auftrennung der Summenkurve für alle Schübe nach Geschlechtern läßt sich kein wesentlicher Geschlechtsunterschied nachweisen.

Diskussion

Die Erweiterung der Untersuchung über die saisonale Inzidenz der MS über den Raum der Nordwestschweiz hinaus hat, wie aus den aufgezeichneten Kurven hervorgeht, zu einer Bestätigung der saisonalen Variabilität geführt. Die Summenkurven aller vier untersuchten Regionen für die Gesamtheit der MS-Schübe wie für die einzelnen Untergruppen (Retrobulbärneuritis, Erstschübe, Exazerbationen, Auftrennung nach Geschlecht) hatten einen eingipfligen Jahresrhythmus ergeben, dessen Minima und Maxima und dessen Amplitude sich mit demjenigen der Nordwestschweizer Kurve praktisch zur Deckung bringen lassen.

Man darf wohl auf Grund der ein sehr erhebliches – an verschiedenen Stellen und von verschiedensten Untersuchern gesammeltes – Datenmaterial um-

fassenden Kurven den Schluß ziehen, daß methodische oder andere, vom Krankheitsprozeß der MS unabhängige Ursachen der Jahresrhythmik auszuschließen sind. Es muß vielmehr angenommen werden, daß die Manifestationsrate der Krankheit selbst einem jahreszeitlichen Wechsel unterliegt.

Über die Natur eines eventuellen Einzelfaktors oder von Faktorenkomplexen, die die saisonale Inzidenz beeinflussen, hofften wir auf Grund der regionalen Unterschiede gewisse Anhaltspunkte zu gewinnen. Die Differenzen zwischen den vier untersuchten Regionen sind aber wenig ausgeprägt und zum Teil wohl, in Anbetracht der kleinen Zahlen, nicht sicher zu bewerten.

Es sei immerhin auf die zeitliche Verschiebung hingewiesen, die sich hauptsächlich in den Berner Kurven ablesen läßt, bei welcher Minima und Maxima etwa 1 bis 2 Monate vorverlegt erscheinen. Man könnte daran denken, daß die Abweichung in der Region Bern mit der ebenfalls abweichenden Stellung Berns in der Analyse der Klimafaktoren zusammenhängt. Gegenüber den andern drei Regionen weist beispielsweise Bern und Umgebung die niedrigste Durchschnittstemperatur während der Wintermonate auf [4]. Basel und Lausanne, deren Kurven einander am meisten gleichen, zeigen demgegenüber ein besonders in den Wintermonaten milderes Klima. Auch dürfte das Einzugsgebiet der Berner Klinik am weitesten in das Gebiet der Voralpen und Alpen hinein reichen.

Solche Überlegungen sind vorerst rein spekulativer Natur. Sie werden erst dann weitere Schlußfolgerungen erlauben, wenn auch andere, analoge Untersuchungen aus Gegenden mit viel stärker differierenden klimatischen und Umweltsbedingungen vorliegen. Die untersuchten Regionen der Schweiz scheinen zu homogen, um hier weitere Resultate zu liefern.

Hingewiesen werden muß auch auf den eigenartigen zweigipfligen Kurvenverlauf bei den in der Zürcher Klinik erfaßten Erstschüben und Retrobulbärneuritiden. Auch hier wird erst im Laufe weiterer Untersuchungen mit größerer Bestimmtheit ausgesagt werden können, ob sich eine regionale Besonderheit in der Krankheitsinzidenz widerspiegelt oder ob andere Faktoren dafür verantwortlich zu machen sind.

Zusammenfassung

Der Vergleich der saisonalen Inzidenz von MS-Schüben in vier Regionen der Schweiz bestätigt das Vorliegen eines eingipfligen Jahresrhythmus mit Winter-Frühjahr-Maximum und Sommer-Herbst-Minimum. Die geringen regionalen Abweichungen von diesem Kurvenverlauf werden diskutiert.

Literatur

[1] *David H.A.* and *Newell D.J.:* The identification of annual peak periods for a disease. Biometrics *21*, 645–650 (1965).

[2] *Georgi F., Hall P.* und *Müller H.R.:* Zur Problematik der Multiplen Sklerose. Bibliotheca Psychiatrica et Neurologica Fasc. *114* (1961). S. Karger, Basel.

[3] *Rieder H.P., Wüthrich R.* und *Ritzel G.:* Untersuchungen über die saisonale Inzidenz bei Multipler Sklerose. 2. Mitteilung: Die saisonale Variabilität biologischer Meßgrößen. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. *101*, 2, 282–292 (1968).

[4] *Statistisches Jahrbuch der Schweiz.* Birkhäuser AG, Basel 1966.

[5] *Wüthrich R.* und *Rieder H.P.:* Untersuchungen über die saisonale Inzidenz bei Multipler Sklerose. 1. Mitteilung: Klinische Daten aus der Nordwestschweiz. Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiat. *101*, 1, 88–98 (1968).

Curriculum vitae

Am 24. Juli 1940 wurde ich in Basel geboren, wo ich auch die Primarschule und das humanistische Gymnasium besuchte. Im Frühling 1960 bestand ich die Matura. Das ganze medizinische Studium absolvierte ich an der Universität Basel: 1. Propädeutikum im Herbst 1961, 2. Propädeutikum im Herbst 1962. Das Praktikum erfüllte ich von September 1964 bis Februar 1965, nämlich zwei Monate Chirurgie im Spital Siders VS, darauf vier Monate Chirurgie im Spital Wattenwil BE. Im Sommer 1966 bestand ich das Staatsexamen. Anschließend schrieb ich meine Dissertation und versah Praxisvertretungen. Die Promotion erfolgte am 21. Dezember 1967 an der Universität Basel. Seit Anfang September 1967 bin ich Assistent an der Neurologischen Klinik des Inselspitals Bern (Professor *M. Mumenthaler*), wo meine Hauptaufgabe in elektromyographischen Untersuchungen besteht.